

**BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND**

EP04/14726

**PRIORITY  
DOCUMENT**SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

REC'D 25 JAN 2005

WIPO

PCT

**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung  
einer Patentanmeldung****Aktenzeichen:**

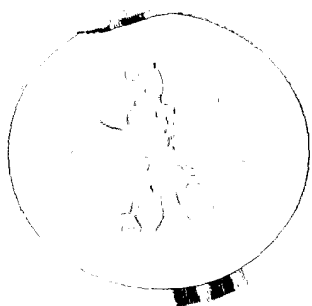
103 61 735.3

**Anmeldetag:**

29. Dezember 2003

**Anmelder/Inhaber:**Boehringer Ingelheim International GmbH,  
55216 Ingelheim/DE**Bezeichnung:**Vorrichtung zum Ausbringen eines inhalierfähigen  
Aerosols mit Teilchen niedriger Anfangsgeschwindig-  
keit**IPC:**

A 61 M 15/00

**Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ur-  
sprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.**München, den 11. Oktober 2004  
**Deutsches Patent- und Markenamt**  
**Der Präsident**  
Im Auftrag

Schmidt C.

**„Vorrichtung zum Ausbringen eines inhalierfähigen Aerosols mit Teilchen niedriger Anfangsgeschwindigkeit“**

Die vorliegende Erfindung betrifft medizinische Inhalatoren, die eine vorgegebene Menge einer pharmazeutischen Flüssigkeit über einen längeren Zeitraum als „weiche“ Aerosolnebel zur Inhalation ausbringen ( „soft mist<sup>TM</sup> inhaler“ oder kurz SMI). Um ein solches Gerät handelt es sich beispielsweise bei dem Inhalator des Typs Respimat<sup>®</sup>, der in der WO 97/12687 näher beschrieben wird. Bei dieser Art, wird der Inhalator mit einer größeren Menge der Wirkstoffformulierung enthaltenden Kartusche bestückt. Die vorliegende Erfindung betrifft ein weiterentwickeltes Gerät des Respimat<sup>®</sup>-Typs, bei welchem das Bestücken des Geräts mit der Kartusche im Hinblick auf einen schnellen ersten Sprüheinsatz verbessert wird.

**Stand der Technik**

Die handlichen Inhalatoren des Respimat<sup>®</sup>-Typs oder Inhalatoren vom Typ Respimat<sup>®</sup> Soft<sup>®</sup> Mist<sup>TM</sup> Inhaler (SMI), bei welchen eine kleine Menge einer wässrigen Formulierung ohne Hilfe von Treibgasen im Bereich von wenigen Mikrolitern in einen Aerosolnebel zerstäubt wird, sind eine der jüngsten innovativen Entwicklungen auf dem Gebiet der medizinischen Vernebelungstechnik. Aufgrund seiner zylinderähnlichen Form und einer handlichen Größe von weniger als 9 bis 15 cm in der Länge und 2 bis 4 cm in der Breite kann dieses Device jederzeit vom Patienten mitgeführt werden, so dass es damit auch für den regelmäßigen täglichen Gebrauch in bequemer Weise für den Patienten unabhängig vom Ort zur Verfügung steht.

Die technischen Grundlagen dieser Inhalatoren werden z.B. in der WO 91/14468 oder der WO 97/12687, dort besonders die Figuren 6a und 6b, offenbart. Bei diesen Inhalatoren wird die zu vernebelnde Menge der flüssigen Arzneimittelformulierung mittels hohen Drucks von bis zu 500 bar durch eine Mikrodüse mit bevorzugt zwei Düsenausgängen gepresst und dabei in das lungengängige Aerosol überführt. Auf die genannten Referenzen wird im Rahmen der vorliegenden Erfindungsbeschreibung ausdrücklich in Gänze Bezug genommen.

Dem Respimat<sup>®</sup>-Prinzip liegen dabei zwei getrennte bauliche Einheiten zugrunde: Zum einen der Inhalator, der die gesamte Mechanik zur Erzeugung des Aerosols enthält und zum anderen eine davon baulich getrennte Kartusche, die die Arzneistoffformulierung enthält.

Zum Gebrauch wird die Kartusche auf eine in dem Inhalator ausgebildete Kanüle aufgesteckt. Durch diese Kanüle wird Flüssigkeit aus der Kartusche in eine Druck- und Dosierkammer gefördert und von dort aus unter Anwendung von Druck durch eine Mikrodüse gepresst.

Im wesentlichen besteht ein Zerstäuber vom Respi<sup>®</sup>mat -Typ aus einem kopfseitigen Gehäuseoberteil, einem Gehäuseunterteil, welches gegenüber dem Gehäuseoberteil drehbar gelagert ist und die Bodenseite definiert, einem Pumpengehäuse, der Düse, einem Sperrspannwerk, einem Federgehäuse, einer Feder und dem Vorratsbehälter.

Das Pumpengehäuse befindet sich im Gehäuseoberteil. An dem kopfseitigen Ende des Pumpengehäuse befindet sich der Düsenkörper mit der Düse bzw. die Düsenanordnung. Darunter befindet sich eine Druckkammer, die Teil eines Zentralrohrs in Form einer zylindrischen Bohrung sein kann. Unterhalb der Druckkammer befindet sich das obere Ende eine Kanüle in Form eines Hohlkolbens, die teilweise in das Zentralrohr hineinragt und dort axial hubartig hin und her bewegt werden kann. Der Hohlkolben ist außerhalb des Zentralrohrs fest mit einem Abtriebsflansch verbunden. Der Abtriebsflansch sitzt auf dem kopfseitigen Ende einer Feder (Schraubfeder) und wird über diese bewegt. Die Schraubfeder befindet sich in einem Federgehäuse, das am Gehäuseoberteil mittels eines Drehlagers drehbar gelagert ist und über ein Sperrspannwerk gespannt und entspannt werden kann. Alle die in diesem Abschnitt aufgeführten Bauelemente befinden sich im Gehäuseoberteil. Der Hohlkolben reicht dabei mit seinem bodenseitigen, unteren Ende bis in den durch die Schraubfeder definierten inneren Hohlraum. Dieser Hohlraum ist nach unten hin offen. Nach oben hin kann er vom dem Abtriebsflansch begrenzt sein. Die Arzneimittelkartusche wird vom bodenseitigen Ende in diesen Hohlraum der Schraubfeder eingeführt und auf die Kanüle gesteckt. Das Gehäuseunterteil wird dann in axialer Richtung über das das Federgehäuse aufgesteckt. Das System aus Hohlkolben, Zentralrohr, Druckkammer und Düse stellt ein System zum Leiten einer Flüssigkeit dar. Die Verbindungsstellen zwischen den einzelnen Bauteilen sind nach Außen hin dicht. Das Flüssigkeitsleitsystem besitzt nur zwei Öffnungen, die untere Öffnung des Hohlkolbens und die Düsenöffnung. Die eine Öffnung dient zur Aufnahme einer Flüssigkeit, die andere, die Düsenöffnung, zur Abgabe derselben.

Als Düsen werden spezielle Düsen verwendet, wie sie beispielsweise die WO 94/07607 oder die WO 99/16530 beschreiben. Auf beide wird hiermit ausdrücklich Bezug genommen.

Die Düse im Düsenkörper ist bevorzugt mikrostrukturiert, d.h. durch Mikrotechnik hergestellt. Mikrostrukturierte Düsenkörper sind beispielsweise in der WO-94/07607 offenbart; auf diese Schrift wird hiermit inhaltlich Bezug genommen, insbesondere auf Figur 1 und deren Beschreibung.

Der Düsenkörper besteht z.B. aus zwei fest miteinander verbundenen Platten aus Glas und/oder Silizium, von denen wenigstens eine Platte einen oder mehrere mikrostrukturierte Kanäle aufweist, die die Düseneinlaßseite mit der Düsenauslaßseite verbinden. Auf der Düsenauslaßseite ist mindestens eine runde oder nicht-runde Öffnung von 2 bis 10 Mikrometer Tiefe und 5 bis 15 Mikrometern Breite, wobei die Tiefe bevorzugt bei 4, 5 bis 6,5 Mikrometern und die Länge bei 7 bis 9 Mikrometern beträgt.

Im Fall von mehreren Düsenöffnungen, bevorzugt sind zwei, können die Strahlrichtungen der Düsen im Düsenkörper parallel zueinander verlaufen oder sie sind in Richtung Düsenöffnung gegeneinander geneigt. Bei einem Düsenkörper mit mindestens zwei Düsenöffnungen auf der Auslaßseite können die Strahlrichtungen mit einem Winkel von 20 Grad bis 160 Grad gegeneinander geneigt sein, bevorzugt wird ein Winkel von 60 bis 150 Grad, insbesondere bevorzugt 80 bis 100°.

Die Düsenöffnungen sind bevorzugt in einer Entfernung von 10 bis 200 Mikrometern angeordnet, stärker bevorzugt in einer Entfernung von 10 bis 100 Mikrometer, besonders bevorzugt 30 bis 70 Mikrometer. Am stärksten bevorzugt sind 50 Mikrometer.

Die Strahlrichtungen treffen sich dementsprechend in der Umgebung der Düsenöffnungen.

Die flüssige Arzneimittelzubereitung trifft mit einem Eingangsdruck von bis zu 600 bar, bevorzugt 200 bis 300 bar auf den Düsenkörper und wird über die Düsenöffnungen in ein inhalierbares Aerosol zerstäubt. Die bevorzugten Teilchengrößen des Aerosols liegen bei bis zu 20 Mikrometern, bevorzugt 3 bis 10 Mikrometern.

Der Hohlkolben mit Ventilkörper entspricht einer in der WO 97/12687 offenbarten Vorrichtungen. Er ragt teilweise in den Zylinder des Pumpengehäuses hinein und ist im Zylinder axial verschiebbar angeordnet. Der Ventilkörper ist bevorzugt an dem Ende des Hohlkolbens angebracht, das dem Düsenkörper zugewandt ist.

Insbesondere wird auf die Figuren 1-4 - insbesondere Figur 3 - und die dazugehörigen Beschreibungsteile Bezug genommen. Der Hohlkolben mit Ventilkörper übt auf seiner Hochdruckseite zum Zeitpunkt des Auslösens der Feder einen Druck von 5 bis 60 MPa (etwa 50 bis 600 bar), bevorzugt 10 bis 60 MPa (etwa 100 bis 600 bar) auf das Fluid, die

abgemessene Wirkstofflösung aus. Dabei werden Volumina von 10 bis 50 Mikroliter bevorzugt, besonders bevorzugt sind Volumina von 10 bis 20 Mikroliter, ganz besonders bevorzugt ist ein Volumen von 15 Mikroliter pro Hub.

Das Sperrspannwerk enthält die Feder, bevorzugt eine zylindrische schraubenförmige Druckfeder, als Speicher für die mechanische Energie. Die Feder wirkt auf den Abtriebsflansch als Sprungstück, dessen Bewegung durch die Position eines Sperrglieds bestimmt wird. Der Weg des Abtriebsflansches wird durch einen oberen und einen unteren Anschlag präzise begrenzt. Die Feder wird bevorzugt über ein kraftübersetzendes Getriebe, z.B. ein Schraubschubgetriebe, durch ein äußeres Drehmoment gespannt, das beim Drehen des Gehäuseoberteils gegen das Federgehäuse im Gehäuseunterteil erzeugt wird. In diesem Fall enthalten das Gehäuseoberteil und der Abtriebsflansch ein ein- oder mehrgängiges Keilgetriebe.

Das Sperrglied mit einrückenden Sperrflächen ist ringförmig um den Abtriebsflansch angeordnet. Es besteht z.B. aus einem in sich radial elastisch verformbaren Ring aus Kunststoff oder aus Metall. Der Ring ist in einer Ebene senkrecht zur Zerstäuberachse angeordnet. Nach dem Spannen der Feder schieben sich die Sperrflächen des Sperrgliedes in den Weg des Abtriebsflansches und verhindern das Entspannen der Feder. Das Sperrglied wird mittels einer Taste ausgelöst. Die Auslösetaste ist mit dem Sperrglied verbunden oder gekoppelt. Zum Auslösen des Sperrspannwerkes wird die Auslösetaste parallel zur Ringebene, und zwar bevorzugt in den Zerstäuber hinein, verschoben; dabei wird der verformbare Ring in der Ringebene verformt. Konstruktive Details des Sperrspannwerkes sind in der WO 97/20590 beschrieben.

Das Gehäuseunterteil wird in axialer Richtung über das Federgehäuse geschoben und verdeckt die Lagerung, den Antrieb der Spindel und den Vorratsbehälter für das Fluid.

Beim Betätigen des Zerstäubers wird das Gehäuseoberteil gegen das Gehäuseunterteil gedreht, wobei das Gehäuseunterteil das Federgehäuse mitnimmt. Dabei wird die Feder über das Schraubschubgetriebe zusammengedrückt und gespannt, und das Sperrwerk rastet selbsttätig ein. Der Drehwinkel ist bevorzugt ein ganzzahliger Bruchteil von 360 Grad, z.B. 180 Grad. Gleichzeitig mit dem Spannen der Feder wird das Abtriebsteil im Gehäuseoberteil um einen vorgegebenen Weg verschoben, der Hohlkolben wird innerhalb des Zylinders im

Pumpengehäuse zurückgezogen, wodurch eine Teilmenge des Fluids aus dem Vorratsbehälter in den Hochdruckraum vor der Düse eingesaugt wird.

Der Zerstäubungsvorgang wird durch leichtes Eindrücken der Auslösetaste eingeleitet. Dabei gibt das Sperrwerk den Weg für das Abtriebsteil frei. Die gespannte Feder schiebt den Kolben in den Zylinder des Pumpengehäuses hinein. Das Fluid tritt aus der Düse des Zerstäubers in zerstäubter Form aus.

Weitere konstruktive Details sind in den PCT-Anmeldungen WO 97/12683 und WO 97/20590 offenbart, auf die hiermit inhaltlich Bezug genommen wird.

In den Zerstäuber können gegebenenfalls nacheinander mehrere das zu zerstäubende Fluid enthaltende austauschbare Vorratsbehälter eingeschoben und benutzt werden. Der Vorratsbehälter enthält die Aerosolzubereitung.

Bei dem Vorratsbehälter handelt es sich bevorzugt um einen Behälter mit einem Flansch oder einer Verschlusskappe, über den (die) der Hohlkolben des Inhalators in das Innere eingeführt werden kann. Der Flansch oder die Verschlusskappe enthält dabei eine Führungspassage für den Hohlkolben mit wenigstens einer Dichtungsstelle, die verhindert, dass außen am Hohlkolben entlang Luft in das Innere des Behälters gelangen kann oder über diesen Weg Flüssigkeit aus dem Inneren des Behälters austritt. Der Flansch oder die Verschlusskappe können derart sein, dass sie lösbar oder unlösbar mit dem Abtriebsflansch des Inhalators verbunden werden können. Bevorzugt ist dieser Behälter als kollabierbaren Behälter ausgebildet, der dabei bevorzugt von einem festen, steifen zweiten Behälter umgeben sein kann, der den kollabierbaren ersten Behälter u.a. vor Beschädigung schützt. Geeignete Behälter werden in der EP 0775076 oder der WO 99/43571 beschrieben. Aber auch andere geeignete nicht kollabierbare Behälter können verwendet werden. Der Vorratsbehälter stellt vor dem Aufstecken auf den Hohlkolben ein in sich abgeschlossenes System dar, an welchem sich keine Vorrichtungen zum Beaufschlagen mit Druck befinden.

Vor der ersten Benutzung muss die noch verschlossenen Kartusche (der Behälter) auf die Kanüle des Inhalators aufgesteckt werden. Zum erstmaligen Füllen des Bereichs vom Hohlkolben bis zur Düse mit Flüssigkeit wird der Inhalator mehrmals gespannt und ausgelöst.

### **Beschreibung der Erfindung**

Es ist eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung einen Inhalator vom Respimat® -Typ zu schaffen, der nach dem ersten Einsetzen der Kartusche schneller in Betrieb genommen werden kann, als das aus dem Stand der Technik bekannte Gerät.

Eine weitere Aufgabe der vorliegenden Erfindung besteht darin, die Schritte zur ersten Inbetriebnahme eines Inhalatoren vom Respimat® -Typ zu verkürzen.

Eine weitere Aufgabe der vorliegenden Erfindung besteht darin, die Schritte zur ersten Füllen eines Inhalatoren vom Respimat® -Typ mit Flüssigkeit zu automatisieren.

### **Detaillierte Beschreibung der Erfindung**

Erfindungsgemäß liegt die Aufgabe zugrunde, den Vorgang zum Auffüllen des Totvolumens im Inhalator zeitlich zu beschleunigen und zu automatisieren. Dabei wird als Totvolumen das Volumen verstanden, welches durch das Innere der Kanüle, welches oberhalb des Flüssigkeitsspiegels, dem Inneren des Ventilkörpers, den darüber liegenden Bereich des Zylinders inklusive der Druckkammer und der Düse geschaffen wird abzüglich des Anteils an Volumen, den der Bereich des Hohlkolbens einnimmt, der nach vollendetem Aufsteckvorgang der zu wenigstens 90 Volumen% gefüllten Kartusche in die Flüssigkeit hineinragt. Dieses Volumen entspricht dem Volumen des Flüssigkeitsleitsystems, welches bei entspannter Feder des Geräts durch die Arzneimittelflüssigkeit vor der ersten Betriebsnahme zusätzlich zu dem Volumenbereich des Hohlkolbens, der durch Eintauchen in die Flüssigkeit gefüllt wird, aufgefüllt werden muss, um eine einwandfreie Funktion zu garantieren. Nicht inbegriffen ist dabei das durch den Zerstäuber auszubringende Volumen. In diesem Zusammenhang muss auf ein zweites Volumen hingewiesen werden: Wird die Feder des Geräts gespannt, bewegt sich der Kolben aus dem Zentralrohr hinaus ohne ihn jedoch zu verlassen und vergrößert dadurch das Volumen der Druckkammer um den Anteil, der dem zu zerstäubenden Volumen entspricht. Dieses Volumen wird Füllvolumen genannt. Die Differenz der beiden Volumina entspricht dabei der Menge an Flüssigkeit die vernebelt werden soll (Ausbringvolumen).

Im Detail lässt sich der bevorzugte Vernebler wie folgt beschreiben. In einem zylindrischen Gehäuseoberteil befindet sich ein Pumpengehäuse. An dessen Ende ist ein Halter für die Zerstäuberdüse angebracht. In dem Halter befindet sich der Düsenkörper und ggf. ein Filter. Die Düse befindet sich am oberen Ende eines Zylinderrohrs, das im Pumpengehäuse ausgebildet ist. Der in einem Abtriebsflansch des Sperrspannwerkes befestigte Hohlkolben ragt teilweise durch das untere Ende des Zylinderrohrs hinein. An seinem Ende trägt der Hohlkolben einen Ventilkörper. Der Hohlkolben ist mittels einer Dichtung nach Außen abgedichtet. Innerhalb des Gehäuseoberteils befindet sich ein erster Anschlag, an dem der Abtriebsflansch bei entspannter Feder anliegt. Am Abtriebsflansch befindet sich ein zweiter Anschlag, an dem der Abtriebsflansch bei gespannter Feder anliegt. Nach dem Spannen der Feder schiebt sich ein Sperrglied zwischen den zweiten Anschlag und eine Abstützung im Gehäuseoberteil. Eine Auslösetaste steht mit dem Sperrglied in Verbindung. Das Gehäuseoberteil endet in einem Mundstück und ist mit der aufsteckbaren Schutzkappe verschlossen.

Ein zylindrisches Federgehäuse mit Druckfeder ist mittels Schnappnasen und Drehlager am Gehäuseoberteil drehbar gelagert. Über das Federgehäuse ist das zylindrische Gehäuseunterteil geschoben. Innerhalb des Federgehäuses befindet sich der austauschbare Vorratsbehälter für das zu zerstäubende Fluid. Der Vorratsbehälter ist mit einem Stopfen verschlossen, durch den der Hohlkolben in den Vorratsbehälter hineinragt und mit seinem Ende in das Fluid (Vorrat an Wirkstofflösung) eintaucht.

Um die erfindungsgemäße Aufgabe zu lösen, wird vorgeschlagen, einen im Vorratsgefäß (Behälter) spontan aufgebauten oder darin vorhandenen Überdruck mit dem Eingringen des Vorratsgefäßes in den Inhalator unter Verdrängung von Flüssigkeit aus dem Behälter durch das Flüssigkeitsleitsystem aus Hohlkolben, Zylinder, Druckkammer und Düse zu entspannen, so dass das Totvolumen des Flüssigkeitsleitsystems mit Flüssigkeit gefüllt und die Düse an den Flüssigkeitsvorrat luftfrei angebunden ist.

Erfindungsgemäß soll der Überdruck ausreichen, um auf der einen Seite das Totvolumen mehr als vollständig mit Flüssigkeit aufzufüllen. Auf der anderen Seite soll der Druck nur so hoch sein, dass weniger als 100 Mikroliter den Inhalator aufgrund der Entspannung durch die Düse verlassen. Dabei ist wichtig, dass wenigstens ein-einhalb mal mehr Flüssigkeit durch das Flüssigkeitsleitsystem gepresst wird, als es dem Totvolumen des Flüssigkeitsleitsystems



entspricht. Dadurch werden Toleranzen ausgeglichen, die sich aufgrund der Elastizität des Vorratsgefäßes ergeben können.

In einer ersten Ausführungsform der Erfindung wird der Überdruck in dem Behälter spontan durch Aufstecken des Behälters auf die Kanüle des entspannten Inhalators erzeugt. Dabei wird zumindest der Bereich der Kanüle des Inhalators, der in den Behälter hineinreicht, anders ausgestaltet, als die aus dem Stand der Technik bekannte Ausführungsform. Erfindungsgemäß soll der Bereich der Kanüle des Inhalators, der in den Behälter hineinreicht, so gestaltet sein, dass dieser Bereich wenigstens ein-einhalb mal soviel, bevorzugt doppelt soviel Flüssigkeit verdrängt, wie es dem ersten Totvolumen entspricht. Durch diese Maßnahme wird der Druck, der durch das Aufstecken des Vorratsbehälters auf die Kanüle im Inneren des Behälters erzeugt wird erhöht, mit der Folge, dass die Flüssigkeit mit höherem Druck und damit schneller durch den Überdruck im Inneren des Behälters durch die Kanüle in Richtung Düse gedrängt wird.

Der Totraum im Zentralrohr beträgt bei entspannter Feder ca. 10 Mikroliter inklusive des Totraums der Druckkammer. Der Totraum der Düse ist mit weniger als 100 Nanolitern zu vernachlässigen. Damit verbleibt die Kanüle als variable Größe. Diese weist einen zur Berechnung des Totvolumens zu berücksichtigenden Totraum von 7 Mikroliter auf. Das entspricht dem Volumen der sich bei aufgesteckter vollständig gefüllter Kartusche oberhalb des Flüssigkeitspegels befindet. Die Länge der Kanüle von dem vorstehend genannten Flüssigkeitspegel bis zu ihrem Ende im Zentralrohr beträgt 44,2 mm. Der Durchmesser der Innenkapillare beträgt 0,4 mm. Damit ergibt sich ein Totvolumen von 17 Mikrolitern. Um dieses Totvolumen durch Verdrängung mittels der unteren Bereichs der Kanüle ist dann eine Länge von theoretisch 10,8 mm notwendig bei einem Außendurchmesser der Kanüle von 1,5 mm. Dies entspricht einem Verdrängungsvolumen von ca. 18 Mikrolitern.

Da dieses Verdrängungsvolumen teilweise zunächst vom Behälter aufgefangen wird und nur langsam an das Flüssigkeitsleitsystem abgegeben wird, langt dieses Verdrängungsvolumen allerdings noch nicht aus, um die erfindungsgemäße Aufgabe zu lösen.

Die erfindungsgemäße Aufgabe wird nun dann vollständig gelöst, wenn dass Verdrängungsvolumen des Bereichs, des Hohlkolbens der in das Innere des Behälters hineinragt wenigstens 23 Mikroliter, stärker bevorzugt wenigstens 34 Mikroliter beträgt.

Um bei gleich bleibenden Innen- und Außendurchmesser des Holkolbens das Verdrängungsvolumen auf die oben genannten bevorzugten Werte zu erhöhen, muss die in das Innere des Behälters hineinragende Länge des Holkolbens auf wenigstens 13,8 mm erhöht werden, bevorzugt auf wenigstens 20,4 mm.

In einer anderen Ausführungsform wird der Außendurchmesser der Kanüle erhöht, bei gleich bleibenden Innendurchmesser und gleich bleibender Eintauchtiefe in das Behälterinnere. Zielführend ist in diesem Fall ein Außendurchmesser von wenigstens 1,7 mm, bevorzugt wenigstens 2 mm.

Diese Maßnahme hat den Vorteil, dass durch die breite effektive Stempelfläche der Kanüle der Anfangsdruck im inneren des Behälters schneller aufgebaut wird, so dass der Druck auf die Flüssigkeit durch die Kanüle zu entweichen zunächst stärker erhöht wird, als durch Verlängerung der Kolbens.

Bei einer weiteren Ausführungsform kann der Kolben sowohl verlängert, als auch dessen Außendurchmesser vergrößert werden.

In allen Fällen bleibt die Länge des Holkolbens von 44,2 mm außerhalb des Behälterinneren, erhalten.

In einer anderen Ausführungsform befindet sich im Inneren des Führungskanal des Flansches oder der Verschlusskappe des Vorratsbehälters ein beweglicher Stempel, der mit dem Aufstecken auf die Kanüle in den Behälter hinein geschoben wird. Dadurch wird ebenfalls im Inneren des Behälters ein kurzzeitiger Überdruck aufgebaut. Bevorzugt hat dieser Stempel einen Außendurchmesser, der dem Außendurchmesser des in das Innere des Behälters hinein geschobenen Teil der Kanüle entspricht. Die Höhe des Stempels wird dabei so gewählt, dass sie nicht über den Führungskanal hinausragt. Bevorzugt beträgt die Höhe des Stempels bis zu 5 mm, stärker bevorzugt bis zu 3 mm. Der Außendurchmesser beträgt bevorzugt 1,5 mm. Die Dimensionen können jedoch variiert werden.

In einer anderen Ausführungsform wird der Behälter selbst beim Abfüllen der Arzneimittelformulierung mit Druck beaufschlagt. Dies kann z.B. dadurch geschehen, dass der Behälter bei einer Temperatur von 4°C bis 10°C abgefüllt und versiegelt wird,

(Kaltabfüllung). Bei Erwärmung auf Raumtemperatur wird dann der entsprechende Überdruck durch Ausdehnung der Flüssigkeit erzeugt.

In wieder einer anderen Ausführungsform wird beim Abfüllen der Arzneimittelformulierung dadurch in dem Behälter ein Überdruck erzeugt, in dem die Arzneimittelformulierung unter Überdruckatmosphäre abgefüllt wird und im Inneren des Behälters eine Luftblase in der Größenordnung belassen wird. Anschließend wird der Behälter versiegelt. Bei diesem Verfahren wird die Luftblase beim Abfüllen komprimiert. Beim Anstechen des Behälters mit der Kanüle entspannt sich die Luftblase und drückt dabei die Flüssigkeit durch die Kanüle. Entsprechend den obigen Ausführungen beträgt die Volumendifferenz zwischen komprimierter und entspannter Luftblase bevorzugt wenigstens 23 Mikroliter, stärker bevorzugt wenigstens 34 Mikroliter. Bevorzugt wird dabei eine Luftblase von weniger als 100 Mikrolitern im Behälter belassen.

Weitergehende Einzelheiten zum Abfüllvorgang können dem genannten Stand der Technik entnommen werden.

Durch die genannten Maßnahmen wird im Inneren des Behälters ein Überdruck von bevorzugt mehr als 1 mbar aufgebaut, besonders bevorzugt von mehr als 5 mbar. Der maximal aufgebaute Druck soll dabei 50 mbar nicht überschreiten.

## Patentansprüche

1. Verfahren zum erstmaligen Beaufschlagen eines eine Flüssigkeit leitend könnenden rohrartigen, in sich dichten Systems mit zwei offenen Enden mit einer Arzneimittelflüssigkeit, wobei das System Teil eines treibmittelfreien Inhalators ist, der eine Länge von bis zu 15 cm und eine Breite von bis zu 4 cm aufweist, dadurch gekennzeichnet, dass auf das rohrförmige untere Ende des Systems manuell ein Behälter, der zu wenigstens 95 Volumen% eine flüssige Arzneimittelformulierung enthält, flüssigkeits- und luftdicht soweit aufgesteckt wird, dass es in die Flüssigkeit hineiragt und ein zu Beginn oder Ende des Aufsteckungsvorgangs vorhandener Überdruck in dem Behälter von wenigstens 1 mbar einen Teil der Arzneimittelflüssigkeit unter Abbau des Überdrucks so durch das System hindurch presst, so dass das System vollständig mit Flüssigkeit gefüllt ist.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass mit dem Aufsteckvorgang wenigstens ein-einhalb mal soviel Flüssigkeit durch das System gepresst wird, wie es dem Volumen des Systems entspricht.
3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der Überdruck in dem Behälter durch Kaltabfüllung der flüssige Arzneimittelformulierung bei einer Temperatur von weniger als 10° C mit anschließender flüssigkeitsdichter Versiegelung des Behälters und Aufsteckung des Behälters auf das untere Ende des Hohlkolbens bei einer Temperatur von mehr als 10° C erzeugt wird.
4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der Überdruck in dem Behälter durch Abfüllung der flüssige Arzneimittelformulierung bei einem Druck von wenigstens 10 mbar unter Einschluß einer verbleibenden Luftblase von einem Volumen von wenigstens 0,1 ml und Aufsteckung des Behälters auf das untere Ende des Hohlkolbens bei Normaldruck erzeugt wird.
5. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das System wenigstens einen Hohlkolben mit einem rohrförmigen unteren Ende und einem oberen Ende, eine Zylinderbohrung, in deren unteren Bereich der obere Bereich des Hohlkolbens

zwischen zwei Positionen hin und her bewegt werden kann und eine Auslassdüse, die im oberen Ende der Zylinderbohrung angebracht ist, aufweist.

6. Verfahren nach Anspruch 1 oder 5, dadurch gekennzeichnet, dass das Volumen in dem System, das sich nach Eintauchen des rohrförmigen Endes oberhalb des Flüssigkeitsspiegels befindet nicht mehr als 25 Mikroliter beträgt und der Überdruck während des Aufsteckens der Kartusche auf das rohrförmige Ende dadurch erzeugt wird, dass das rohrförmige Ende soweit in die Flüssigkeit des Behälterinneren hineinragt, dass es ein Volumen von wenigstens 25 Mikroliter, stärker bevorzugt wenigstens 34 Mikroliter verdrängt.
7. Verfahren nach einem Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass der das rohrförmige Ende vom unteren Bereich des Hohlkolbens nach Anspruch 5 gebildet wird.

### **Zusammenfassung**

Die vorliegende Erfindung betrifft medizinische Inhalatoren, die eine vorgegebene Menge einer pharmazeutischen Flüssigkeit über einen längeren Zeitraum als „weiche“ Aerosolnebel zur Inhalation ausbringen ( „soft mist<sup>TM</sup> inhaler“ oder kurz SMI). Um ein solches Gerät handelt es sich beispielsweise bei dem Inhalator des Typs Respimat<sup>®</sup>, der in der WO 97/12687 näher beschrieben wird. Bei dieser Art, wird der Inhalator mit einer größeren Menge der Wirkstoffformulierung enthaltenden Kartusche bestückt. Die vorliegende Erfindung betrifft ein weiterentwickeltes Gerät des Respimat<sup>®</sup>-Typs, bei welchem das Bestücken des Geräts mit der Kartusche im Hinblick auf einen schnellen ersten Sprüheinsatz verbessert wird.